



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO
DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA
A LA EDAD (DMAE)**

Autor: Aguilar Palomero, Esther; Espinilla Sánchez, Mercedes

D.N.I.: 50766664Y; 51132947Z

Tutor: Pedro Gutiérrez Ríos

Convocatoria: Febrero 2015

RESUMEN

En la actualidad la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una de las patologías oculares más importantes debido a que es la principal causa de ceguera en los mayores de 50 años y por tanto produce una gran incapacidad. Factores como la edad, tabaco, ejercicio físico, aumentan la probabilidad de que se padezca DMAE; entre estos factores cabe destacar la edad ya que debido al aumento de la esperanza de vida su prevalencia es cada vez mayor, afectando tanto a la calidad de vida del paciente como a la independencia. El tratamiento de dicha enfermedad depende del tipo que se padezca, DMAE húmeda o seca, y aunque en ningún caso va a curar la enfermedad se puede paralizar y llegar a mejorar la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento con mejores resultados es el correspondiente al uso de los inhibidores de la angiogénesis, aunque existen otros tratamientos como son la terapia fotodinámica, la fotocoagulación con láser, la ozonoterapia, o el tratamiento con Dobesilato que es una de las últimas novedades descubiertas para el tratamiento de la DMAE. Es de vital importancia llevar a cabo un seguimiento adecuado a los pacientes para ver cómo evoluciona la enfermedad y controlarla.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La **Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)** es una patología degenerativa ocular que consiste en una lesión o deterioro de la mácula, que es la parte de la retina responsable de la visión central y de la percepción fina de los detalles, permitiéndonos realizar actividades tales como leer, distinguir caras, ver la televisión o conducir. Por esto, la afectación de la mácula sólo va a afectar a la visión central y en ningún caso a la visión periférica.

Las causas que las producen son complejas, pudiendo ser consecuencia de una disminución del flujo sanguíneo a ese nivel causando así las alteraciones sucesivas. Se pueden formar depósitos de desechos metabólicos de la retina (drusas) e incluso en algunos tipos de DMAE se pueden formar nuevos vasos debajo de la retina (neovasos). También se pueden dar lugar a alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR) como hipo e hiperpigmentación y atrofia geográfica del EPR y la coriocapilar que afecta el centro de la fovea¹.

La mácula es el lugar donde más fotorreceptores de la retina hay y por lo tanto es la parte que más oxígeno necesita. Esta elevada necesidad y el pequeño flujo sanguíneo relativo que recibe producen que a cualquier mínima alteración en la vascularización de la mácula aparezca la enfermedad.

La lesión de dicha zona es una de las principales causas de pérdida de visión irreversible en los países desarrollados², teniendo en España una prevalencia de un 13% en personas mayores de 65 años. Teniendo en cuenta que la esperanza de vida aumenta, se estima que en los próximos 20 años la prevalencia de la DMAE se puede llegar a duplicar³. La incidencia es mayor en mujeres que en hombres, pero esto puede ser debido a la mayor esperanza de vida del sexo femenino.

Los síntomas principales de esta enfermedad abarcan disminución de la agudeza visual central, metamorfopsia (alteración en la forma de las imágenes), escotoma central (mancha en el centro) y alteración en el tamaño de las imágenes: mayor (macropsia) o menor (micropsia)⁴.

La DMAE es una enfermedad multifactorial en la cual intervienen factores propios de cada paciente y factores externos. Los factores propios incluyen hipertensión, cardiopatías, ojos claros, y los más importantes, edad y factores genéticos. Estos factores propios de cada individuo no son modificables, sin embargo, los factores externos si pueden serlo. Dentro de los factores externos encontramos el tabaco, la dieta, la exposición a la luz solar...

Podemos encontrarnos distintos tipos de degeneración macular, por lo tanto, vamos a explicar los diferentes rasgos que caracterizan a cada uno y que nos permitirán distinguir cuál es la que padece cada paciente según la clasificación AREDS. El estudio AREDS es un estudio multicéntrico prospectivo diseñado para el estudio del curso de la enfermedad, factores de riesgo y efectos de vitaminas antioxidantes y minerales en la DMAE¹.

El primer tipo es la **MAE** (maculopatía asociada a la edad). Este tipo se caracteriza por la ausencia o poca cantidad de drusas pequeñas (<63µm de diámetro), combinación de pequeñas drusas intermedias (63-124 µm) o anomalías del EPR y las abundantes drusas intermedias o una de, al menos, 125µm o atrofia geográfica, que no afecta el centro de la fovea¹.

Otro tipo de DMAE es la **DMAE atrófica o seca (no neovascular)** la cual representa entre el 85%² y el 90% del total de los casos y afecta aproximadamente a un 10% de las personas mayores de 60 años³. Se caracteriza por la acumulación de drusas (acumulaciones de residuos metabólicos de color amarillo) en la mácula y alrededores. Además, conlleva una desaparición progresiva del epitelio pigmentario retiniano¹ provocando así una disminución de los fotorreceptores y por lo tanto una disminución progresiva de la visión de la zona central del campo visual. Este tipo se caracteriza por lo tanto por la aparición de una visión borrosa, generalmente en ambos ojos, pero se puede perder la vista en un ojo mientras que el otro ojo parece no estar afectado⁵. La degeneración macular seca tiene tres etapas:

- Degeneración macular temprana: aparición de drusas de pequeño tamaño y alguna de tamaño medio. Es una etapa asintomática y no se produce pérdida de visión.
- Degeneración macular intermedia: la cantidad de drusas de tamaño mediano es elevada y hay 1 ó 2 drusas de tamaño grande. En algunos pacientes existe la aparición de un punto borroso en el área central de la visión y en otros la necesidad de más cantidad de luz para realizar ciertas actividades.
- Degeneración macular seca avanzada: Además de las drusas, las personas con degeneración macular seca avanzada tienen un deterioro de las células sensibles a la luz y del tejido de apoyo en el área central de la retina. Este deterioro puede causar un punto borroso en el centro de la visión. Con el tiempo, el punto borroso puede agrandarse y oscurecerse, opacando más la visión central. Se puede tener dificultad para leer o para reconocer a las personas hasta que estén muy cerca⁵.

El último tipo de **DMAE es la DMA húmeda, exudativa o neovascular** en la cual se acepta que un 10% aproximadamente de los pacientes con DMAE presentan esta forma neovascular⁶ que se caracteriza por el crecimiento de membranas neovasculares coroideas que invaden el espacio subretiniano provocando exudación y hemorragia⁷. La salida de fluidos pueda causar daño permanente en los fotorreceptores generando puntos ciegos en el área central de la visión (escotoma central absoluto). Los vasos nuevos que se crean forman la denominada membrana neovascular. En algunos casos, pacientes con DMAE seca pueden evolucionar a esta fase⁸. Los síntomas de la DMAE exudativa se

suelen desarrollar de forma rápida, por esto una actuación precoz frente a ella es fundamental. Esta enfermedad suele ser bilateral, pero asimétrica. Se estima que un paciente con un ojo afectado tiene una probabilidad cercana al 50% de que su otro ojo también se afecte en un plazo de 5 años. Afecta aproximadamente a un 2% de las personas mayores de 60 años¹. Este tipo de DMAE es el responsable del 90% de los casos de ceguera atribuidos a esta enfermedad¹. Podemos encontrar dos subtipos dentro de la DMAE húmeda: oculta, donde la creación de nuevos vasos no es muy elevada y la salida de fluidos es menor, y la clásica donde el crecimiento de vasos y tejido cicatrizado es más amplio ocasionando una pérdida de visión más grave que la oculta.

Un punto muy importante a tener en cuenta de esta enfermedad es que no se debe únicamente a un único motivo, sino que es una enfermedad multifactorial. Anteriormente hemos dado una pincelada sobre esto nombrando alguno de los factores de riesgo, pero ahora vamos a ahondar un poco más en ellos. El principal factor de riesgo a tener en cuenta es la **edad**, todos los estudios epidemiológicos demuestran que a mayor edad, mayor prevalencia de DMAE⁹. Respecto al **sexo**, parece ser mayor la prevalencia en mujeres por su mayor esperanza de vida y además, el descenso hormonal de estrógenos parece muy importante como causa de que las mujeres presenten esta enfermedad en mayor proporción que los hombres. La probabilidad de sufrir DMAE descende en más de un 70% en aquellas mujeres que han recibido terapia hormonal sustitutiva de estrógenos¹⁰. Las formas más avanzadas de DMAE parecen ser menos frecuentes en la **raza** negra¹¹. Una posible explicación de este hecho podría radicar en el papel protector de la melanina frente a los procesos oxidativos retinianos.

Los pacientes con patologías cardiovasculares tales como arterioesclerosis, hipertensión arterial e hipercolesterolemia tienen un mayor riesgo de padecer DMAE, sin embargo para los dos últimos no hay estudios con datos totalmente concluyentes.

Los pacientes con **sobrepeso** y que padecen degeneración macular seca tienen más del doble de posibilidades de desarrollar formas avanzadas de la DMAE en comparación con personas de peso normal, según un estudio publicado en *Archives of Ophthalmology* (junio de 2003). En el mismo estudio, se concluye que las personas que realizan ejercicio físico por lo menos tres veces a la semana redujeron su riesgo de desarrollar la degeneración macular avanzada, en comparación con los pacientes inactivos³.

Los pacientes con **ojos claros**, debido a la menor cantidad de melanina que actúa como protector frente a la oxidación provocada por los rayos de luz UV y los **hipermétropes** cuya menor longitud axial ocular podría comprometer el flujo sanguíneo de los vasos coroideos⁹, tienen más probabilidades de padecer la enfermedad.

El **factor genético** es clave en esta patología. La Universidad de Duke indica la existencia de una fuerte asociación entre el desarrollo de la DMAE y la presencia de una variante de un gen conocido como factor H del complemento (CFH). Esta deficiencia del gen se asocia con casi la mitad de todos los casos potencialmente causantes de ceguera producida por la degeneración macular. La Columbia University Medical Center y otros investigadores encontraron que las variantes de otro gen, el factor de complemento B, también pueden estar involucrados en el desarrollo de la DMAE⁹. Recientemente se ha asociado la DMAE neovascular con el polimorfismo del gen MSD (Manganese Superoxide Dismutase)¹².

Además de todos estos factores intrínsecos de cada individuo, hay otros factores externos que aumentan la incidencia de la DMAE. El factor más influyente es el **tabaco**, que tiene una relación dosis dependiente con el aumento de incidencia, es decir, a mayor número de cigarrillos fumados por día, mayor es el riesgo de presentar DMAE¹³. Además, el *British Journal of Ophthalmology* a principios de 2006 indicó que las personas que viven con un fumador duplican sus probabilidades de padecer DMAE.

Según el estudio AREDS (Age-Related Eye Disease Study) la suplementación con **antioxidantes y zinc** ayuda a reducir la progresión de la enfermedad en pacientes con alto riesgo de padecer formas avanzadas de DMAE.

El **diagnóstico** precoz de esta patología degenerativa es fundamental. Además de las pruebas de diagnóstico básicas que se utilizan para cualquier enfermedad ocular como la toma de **agudeza visual, biomicroscopía o estudio de la historia clínica**, existen una serie de pruebas específicas que nos facilitan la detección temprana de DMAE.

La más sencilla de todas es la realización de la denominada **Rejilla de Amsler** que es una prueba muy sencilla que permite la detección de alteraciones maculares. Como su propio nombre indica, se trata de un gráfico con unas líneas formando una rejilla. Si el paciente ve la cuadrícula distorsionada o con una mancha negra central podemos decir que existe una lesión macular. Sin embargo esta prueba no es una prueba de confirmación. La alteración de la rejilla se puede deber a otras causas de

metamorfopsias que como edema macular por obstrucción vascular, edema macular diabético, membrana epirretiniana, etc¹⁴.

Otra prueba específica es la **Angiografía con Fluoresceína (AGF)** que se realiza para detectar la presencia de membranas neovasculares coroideas. Tras la midriasis oftálmica, se realiza una administración intravenosa con fluoresceína que nos permite distinguir su avance por la vascularización retiniana y coroidea en las fotografías con filtros especiales que se realizan del fondo del ojo.

Además, se pueden realizar **Retinografías** con cámaras de fondo de ojo no midriáticas con las que observaremos en los pacientes con DMAE la presencia de drusas, hemorragias, exudados lipídicos, despigmentación de la retina...

La **OTC (Tomografía de Coherencia Óptica)** se considera el gran avance de los últimos años y es por lo tanto la prueba diagnóstica de referencia para numerosas enfermedades retinianas. Es una prueba no invasiva y que puede realizarse sin dilatación. Se emplea un haz de luz, obteniendo cortes del área macular permitiendo un análisis cualitativo y cuantitativo de ésta¹⁴. Además, existe la posibilidad de realizar fotografías digitales que nos facilitan el seguimiento de la lesión macular. Esta prueba se puede realizar a cualquier edad, sin contacto físico, de manera cómoda y sin riesgos, y que en bastantes casos evita tener que pasar por la Angiografía fluoresceínica que requiere la inyección de un colorante intravenoso que implica ciertos riesgos¹⁵.

El punto a tratar en este trabajo es el tratamiento de la DMAE. Este aspecto es bastante complejo debido a la diferencia entre DMAE seca y exudativa y a que en la actualidad están surgiendo nuevas terapias y tratamientos farmacológicos novedosos.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es exponer y comentar los diferentes fármacos y terapias utilizadas para el tratamiento de los distintos tipos de DMAE. A su vez se realizará un estudio diferencial entre dichos tipos.

Además se tratará de agrupar las diferentes pautas de seguimiento a llevar a cabo en pacientes que padezcan DMAE a lo largo de la evolución de su enfermedad.

METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica de información basándonos en diferentes libros, artículos científicos, páginas web, guías clínicas y documentos que estuvieran en relación con el objeto de este trabajo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Hoy en día no existe un tratamiento cien por cien eficaz contra la DMAE, aun así nos encontramos con una serie de medidas como la ozonoterapia y los medicamentos antiangiogénicos entre otros, cuyo objetivo es reducir la pérdida de agudeza visual que se produce en esta enfermedad.

Tratamiento de la DMAE Seca

No hay un tratamiento específico para la degeneración macular seca; sin embargo, el consumir una determinada fórmula de dosis elevadas de vitaminas y suplementos minerales, puede reducir significativamente el riesgo de progresión de la degeneración macular seca intermedia a la degeneración macular avanzada o húmeda¹⁶.

Esta formulación a base de vitaminas antioxidantes y zinc que se conoce como la fórmula AREDS no puede ser administrada a través de una dieta normal. Esta fórmula está compuesta por 500 mg de vitamina C, 400 UI (unidades internacionales) de vitamina E, 15 mg de B-caroteno, 80 mg de zinc, en forma de óxido de zinc y también para prevenir la anemia que puede producirse por un alto consumo de zinc se administra 2 mg de cobre.

La fórmula AREDS es usado como un suplemento dietético que va a beneficiar a aquellas personas que presentan esta enfermedad con un alto riesgo de progresión a fases avanzadas de la DMAE ya que en el caso de las personas con una etapa temprana de la DMAE no se ha observado ningún beneficio.

Según las etapas de la DMAE que presente el paciente, el uso de la fórmula AREDS estará recomendado o no:

- En aquellas personas con una DMAE inicial, es decir, aquella en la que no se percibe una pérdida en la visión ni tampoco existen síntomas, la fórmula AREDS no ha tenido ningún efecto, por lo que una forma de controlar en estos pacientes si su enfermedad ha evolucionado es visitando al médico con regularidad.

- En los pacientes con una DMAE intermedia que afecta a un solo ojo o a ambos puede aparecer un punto borroso en el centro del campo visual y pueden necesitar una luz adicional para actividades como leer, el uso de la fórmula AREDS puede retrasar la pérdida de visión y su progresión a una DMAE avanzada.
- En los pacientes que presentan una DMAE en fase avanzada que son aquellos en las que se ocasiona un punto borroso en el centro del campo visual que puede hacerse más oscuro y más grande generando con el tiempo una pérdida completa en la visión central, la administración de la fórmula AREDS está recomendada.

Para el tratamiento de DMAE seca se está estudiando ampliamente la utilización de la **ozonoterapia**. Los efectos del ozono, aunque se conoce que son beneficiosos, no han sido divulgados lo suficiente y por lo tanto, su uso no se ha explotado al máximo¹⁷.

El ozono es un oxidante más potente que el oxígeno y además es más selectivo, actuando en los dobles enlaces de los lípidos de las membranas de los eritrocitos¹⁷. Es capaz de formar con el agua hidroperóxidos de bajo peso molecular capaces de penetrar a través de la pared celular e interviniendo en su metabolismo y sistema de defensa antioxidante, de manera que aumenta el flujo sanguíneo retiniano y elimina, por tanto, los desechos acumulados en los tejidos¹⁸. Además de ser un oxidante, el ozono actúa como revitalizante, inmunomodulador, analgésico y regenerativo para el cuerpo humano.

En concreto, para el tratamiento de DMAE, la ozonoterapia consiste en la administración intravenosa de ozono (gran autohemoterapia), consiguiendo un incremento intracelular de la concentración de oxígeno, activando el sistema inmunitario, y en definitiva revitalizando el organismo del paciente¹⁹. Se ha observado en diferentes estudios que la utilización de esta terapia mejora la agudeza visual y la sensibilidad, que es importantísima para el normal funcionamiento macular.

Debido a los datos obtenidos en diferentes estudios se recomienda utilizar la Ozonoterapia como tratamiento alternativo y rehabilitador en los pacientes con diagnóstico de DMAE seca y aplicar 20 sesiones consecutivas cada 3 meses durante un período de 1 año y medio para obtener una mejor evolución²⁰.

Tratamiento de la DMAE Húmeda

No hay cura para la DMAE húmeda. Hasta hace unos años en la DMAE húmeda sólo existía la opción de tratamientos con láser que únicamente reducían la disminución de visión que el paciente sufría; actualmente se ha mejorado mucho con la aparición de las inyecciones intravítreas de factores antiangiogénicos que se encargan de inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) que es uno de los factores más importantes involucrados en el estímulo angiogénico evitando así el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. A pesar de que estos tratamientos pueden retrasar la progresión de la pérdida de la visión, los resultados no están garantizados.

Inhibidores de la angiogénesis (Inyecciones)

Dado que la pérdida de visión en la DMAE húmeda se produce por un daño en la macula debido al crecimiento de vasos sanguíneos, formadores de una membrana neovasular, el mecanismo de acción de estos inhibidores va a consistir en bloquear una molécula crucial en el desarrollo y progresión de estas membranas: VEGF.

Los inhibidores de la angiogénesis son: Eylear® (inyección de aflibercept), Lucentis® (inyección de ranibizumab), Avastin® (inyección de bevacizumab), y Macugen® (inyección pegaptanib de sodio)¹⁶. El médico inyecta estos medicamentos en condiciones asépticas directamente en el interior del ojo (vía intravítrea). Generalmente se necesitan varias sesiones de inyecciones (con intervalos de varias semanas) para así mantener el efecto beneficioso de la medicación ya que su vida media es corta. En este momento, se está trabajando en distintos sistemas de liberación retardada con el objetivo de mantener niveles intravítreos más estables y evitar inyecciones tan frecuentes²¹. Además la media de inyecciones intravítreas al año de tratamiento es entre 5 y 6 lo que supone un gran inconveniente debido a su elevado coste ya que en el caso de Lucentis® serían 1730 euros por inyección llegando a un total 10.380 euros al año.

Aun así la utilización en la medicina de estos medicamentos sobre todo Lucentis® y Avastin® ha supuesto una gran evolución en este campo ya que se ha visto que existe una mejora visual respecto a otros tratamientos. El 70% de los pacientes tratados consiguen no perder visión al año de tratamiento y el 40% consiguen acabar con una agudeza visual por encima del 0,5 lo que implica la posibilidad de poder conducir²². En los casos de diagnóstico tardío o en los que el tratamiento no ha sido efectivo existen unas ayudas visuales que proporcionan al enfermo una mayor calidad visual³.

Avastin® (inyección de bevacizumab) es usado como un inhibidor del crecimiento de los vasos sanguíneos asociados al cáncer colorrectal. A pesar de que es un medicamento que ha sido aprobado por la FDA para tratar dicho cáncer y no para la DMAE húmeda, algunos médicos lo recetan fuera de su indicación aprobada con resultados prometedores al descubrirse que inhibe también el crecimiento de los vasos sanguíneos causantes de la DMAE húmeda.

Avastin® al igual que Lucentis® son medicamentos fabricados por la misma compañía farmacéutica Genentech, Inc. La principal diferencia entre ellos radica en que Lucentis® es en realidad una forma de Avastin® desarrollada por Genentech para tratar específicamente la DMAE húmeda mediante el uso de moléculas más pequeñas para una mayor penetración de la retina¹⁶. No obstante aunque muchos médicos creen que estos medicamentos son igualmente eficaces, Avastin® es más barato (20-100 dólares) que Lucentis® (2000 dólares).

Los efectos secundarios de Avastin® no se conocen completamente debido a que es un medicamento que se fabricó para su uso en el cáncer colorrectal y no para la DMAE húmeda por lo que no se han realizado ensayos clínicos para esta indicación; sin embargo es probable que posea unos efectos secundarios muy similares a los de Lucentis®, incluyendo irritación de los ojos, presión arterial alta, y dolor ocular¹⁶.

Eylea® (inyección de aflibercept) es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la DMAE húmeda. Se encarga de bloquear el VEGF y el factor de crecimiento plaquetario, dos proteínas que promueven el crecimiento anormal de vasos sanguíneos. Debido a que VEGF se produce continuamente, se requiere la inyección rutinaria y continua de este medicamento²³. No será necesario realizar una monitorización entre inyecciones pero sí será obligatorio que las administraciones de Eylea® al igual que en el resto de medicamentos antiangiogénicos, se lleven a cabo en condiciones asépticas.

Comparando los diferentes inhibidores de la angiogénesis, se observa una diferencia característica del tratamiento con Eylea® frente al resto. En el caso de Eylea® tras un periodo de tratamiento inicial de tres meses cada cuatro semanas, Eylea® puede ser administrada cada 8 semanas; sin embargo medicamentos como Lucentis® y Avastin® normalmente se aplican cada 4 semanas y Macugen® cada 6 semanas, aunque el número real de inyecciones necesarias es determinado por el médico y por el estado de la enfermedad del paciente y la respuesta al tratamiento¹⁶.

En los pacientes tratados con Eylea®, el grosor de la retina disminuyó poco tiempo después del inicio del tratamiento y el tamaño medio de las lesiones de neovascularización coroidea se redujo.

Respecto a la seguridad y eficacia de Eylea® se evaluó en ensayos clínicos y se encontró que clínicamente es equivalente a Lucentis®, con efectos secundarios comparables.

Los efectos secundarios más comunes de Eylea® (que no afecta a más de 5% de los pacientes) incluyen hemorragia conjuntival (la membrana que cubre la parte blanca del ojo), dolor ocular, riesgo de cataratas, desprendimiento del cuerpo vítreo, moscas volantes o cuerpos flotantes, y el aumento de la presión intraocular (PIO) (se ha visto aumento de PIO a los 60 minutos posteriores a la aplicación de la inyección).

Existe un mayor riesgo de inflamación del endotelio (inflamación grave del interior del ojo) y desprendimiento de retina, como puede ocurrir con cualquier inyección intravítrea²⁴. Además, Eylea® está contraindicada para las personas con infecciones oculares o en el contorno de los ojos, inflamación intraocular activa, o hipersensibilidad conocida a aflibercept o a cualquiera de los aditivos inactivos en los fármacos presentes en la preparación de Eylea®²⁴.

Respecto al coste, Eylea® junto con Lucentis® son los medicamentos más caros.

Lucentis® (inyección de ranibizumab) es un medicamento aprobado por la FDA en el tratamiento de DMAE húmeda; en sí constituye un anticuerpo que inhibe el VEGF. Es el fármaco de elección. Al igual que Eylea® es administrado de forma rutinaria. Los acontecimientos adversos notificados más frecuentemente incluyen hemorragia de la conjuntiva (la membrana que cubre la parte blanca del ojo), cuerpos flotantes (trozos de membranas que flotan libremente en el fluido vítreo del ojo proyectando una sombra en la retina), dolor en los ojos, aumento de la presión ocular y de la inflamación del ojo. Los eventos adversos graves, tales como la endoftalmitis (inflamación grave del interior del ojo), desprendimiento de retina, desgarros de retina, el aumento de PIO y catarata traumática son raros²⁵.

Según los resultados actualmente disponibles de los ensayos clínicos que comparan directamente la eficacia y seguridad de Avastin® y Lucentis® en el tratamiento de la DMAE húmeda, muestran que tienen un efecto similar sobre la agudeza visual. El perfil de seguridad de los dos medicamentos es parecido; no obstante, aunque la incidencia es baja, Avastin® (bevacizumab) podría presentar un mayor riesgo de endoftalmitis que

ranibizumab (Lucentis ®) posiblemente debido al procedimiento de preparación de la jeringas. En cuanto a los efectos adversos sistémicos graves, aunque los últimos datos apuntan a que los fármacos anti-VEGF no incrementan el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos arteriales, es un riesgo potencial que no puede ser excluido de forma concluyente. Por otro lado, no se han encontrado diferencias en los pacientes tratados con Lucentis® (ranibizumab) o Avastin® (bevacizumab) en la incidencia de infarto de miocardio, ictus o mortalidad vascular⁷.

Además vemos que este último no es un fármaco con indicación aprobada para uso intraocular, ni para el tratamiento de la DMAE húmeda; sin embargo, la experiencia acumulada con miles de pacientes en los últimos años, y los resultados de múltiples series publicadas en revistas con índice de impacto alto, demuestran que Avastin® (bevacizumab) puede aportar un beneficio más próximo a los resultados obtenidos con Lucentis® (ranibizumab) que a los obtenidos con la terapia fotodinámica y el Macugen® (pegaptanib). Por tanto nos hallamos ante dos fármacos muy eficaces, uno con aprobación para uso intraocular e indicación para DMAE húmeda y demostrado en ensayos clínicos, y otro sin aprobación intraocular ni indicación para DMAE y demostrado en múltiples series de pacientes²¹. Por esta razón, de acuerdo a la evidencia científica actual, Lucentis® (ranibizumab) debe ser el fármaco de primera elección frente a Avastin® (bevacizumab). Sin embargo en aquellos casos que no cumplan los criterios de inclusión para los que fuera aprobado Lucentis® (ranibizumab) y para los cuales se pueda conseguir el permiso para su uso según la legislación vigente, Avastin® (bevacizumab) puede ser una buena opción²².

No puede obviarse como hemos dicho anteriormente que el coste anual del tratamiento con Avastin ® es muy inferior al del Lucentis ®, y ello hace que pueda facilitar, por razones socioeconómicas, el tratamiento a un número mayor de pacientes.

Macugen® (inyección de pegatinib de sodio) es un medicamento aprobado por la FDA usado para tratar la DMAE húmeda. Se encarga de inhibir la isoforma 165 del VEGF. Es administrado de forma rutinaria, al igual que los anteriores y también se inyecta en la parte vítrea del ojo mediante técnicas asépticas.

Este fármaco, es administrado por vía intravítrea en dosis de 0.3mg cada seis semanas reduciéndose así la progresión de la neovascularización, aunque sin pararla del todo²⁶.

Está contraindicado en pacientes con infecciones oculares o perioculares, y en pacientes con hipersensibilidad conocida a pegaptanib de sodio o cualquier otro excipiente en este producto.

Las inyecciones intravítreas, incluyendo aquellos con Macugen®, se han asociado con endoftalmitis. Además, los pacientes deben ser monitorizados durante la semana después de la inyección para permitir el tratamiento temprano, si ocurriera una infección⁴⁹.

Los acontecimientos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección que ocurre en <1% de las inyecciones intravítreas incluyeron endoftalmitis, desprendimiento de retina y catarata traumática iatrogénica.

La mayoría de las reacciones adversas frecuentes (notificados en el 10-40% de los pacientes tratados con Macugen® durante dos años) son la inflamación de la cámara anterior, visión borrosa, cataratas, hemorragia conjuntival, edema corneal, secreción ocular, irritación ocular, dolor ocular, hipertensión, molestia ocular, queratitis punteada, disminución de la agudeza visual, alteración de la visión, moscas volantes, opacidades vítreas y aumento de la PIO²⁷. Este aumento de presión se ha observado dentro de los 30 minutos posteriores a la inyección, por lo que tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico deben ser controlados y gestionados correctamente²⁷.

La probabilidad de obtener mejoras significativas de visión es bajo (6%). Por ello, el Macugen® debería usarse como segunda línea de tratamiento en casos en los que Lucentis® este contraindicado o el paciente rechace el tratamiento²¹. La ventaja frente a la TFD es que el pegatinib puede usarse para todo tipo de lesiones. Una evaluación reciente del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) concluye que pegatinib no es coste-efectivo por lo que recomienda no utilizarlo en el tratamiento de la DMAE exudativa ⁷.

En el año 2013 ha aparecido un nuevo tratamiento innovador que ha conseguido revertir la DMAE en el 80% de los pacientes tratados sin causar efectos secundarios con una única inyección. Este medicamento, que está indicado para la retinopatía diabética no proliferativa, ha sido utilizado con éxito por un grupo de oftalmólogos de la Clínica Pío XII, para detener la progresión de la enfermedad y revertir el daño causado en las células y el epitelio pigmentario de la retina. Consiste en una inyección intravítrea, con

la que se inhibe el factor de crecimiento de fibroblastos involucrado en la inflamación y angiogénesis propias de la DMAE (tanto en las de tipo seco como húmedo) ²⁸.

Este medicamento, Dobesilato, solo se comercializa en España en forma de comprimidos, por lo que se ha importado de otros países europeos, donde está aprobada su presentación líquida, que se puede administrar por vía intravítrea²⁸.

Tras utilizarlo en más de 200 pacientes, estos profesionales han podido comprobar que se producía una significativa mejora en el 80% de los casos, consiguiendo revertir la DMAE con una única inyección, y comenzando a apreciar la mejoría en tan solo una semana. Se observó en los pacientes que fueron tratados con Dobesilato hace más de un año, que los efectos todavía se mantenían.

Otra ventaja que presenta el nuevo tratamiento, cuyos resultados se han dado a conocer en la revista 'British Medical Journal', es que no provoca los efectos secundarios indeseados que pueden causar las terapias intravítreas que se emplean en la actualidad, como endoftalmitis, hemorragia, isquemia, cataratas, desprendimiento de retina, hipertensión, infarto de miocardio, depresión, etc ²⁸.

A pesar de todo, en el momento actual, ningún fármaco ha demostrado eliminar el proceso de neovascularización, por lo que el tratamiento debe continuar indefinidamente en la mayoría de los pacientes. Esto hace que una persona con DMAE neovascular se convierta en un paciente crónico, a menudo dependiente de un tratamiento periódico y casi siempre sujeto a revisiones donde es necesario estudiar la macula con instrumentos diagnósticos sofisticados.

Otro tipo de terapias:

Además de los fármacos antiangiogénicos, para el tratamiento de la DMAE húmeda, existen diferentes terapias, las cuales vamos a exponer a continuación.

Una de estas terapias es la **radiación ionizante** que inhibe el crecimiento vascular y la fibrosis. La radiación ionizante se administra directamente sobre la lesión neovascular intraocularmente, retardando la proliferación celular anormal y minimizando la degeneración neurosensorial. La radiación tarda un mes en hacer efecto, por lo que se administrarán inyecciones de un fármaco que ayuda a reducir o detener el crecimiento de vasos sanguíneos bajo la retina (anti VEGF) ²⁹. Sin embargo, el estudio clínico "The German multicentre Radiation Therapy for Age-related macular Degeneration (RAD)", no ha conseguido demostrar ningún efecto después de la aplicación de 16 Gy en 8

sesiones. Además, la aparición de vasculopatías en los pacientes tratados hace que la mayor parte de los autores descarten esta opción³⁰.

Uno de los tratamientos más estudiados para DMAE exudativa es la **fotocoagulación con láser** que consiste en la destrucción de neovasos gracias a la energía térmica que se libera de los pigmentos oculares cuando éstos reciben la luz del láser. Sin embargo, el calor producido destruye también los coriocapilares, el endotelio retinal pigmentado y los fotorreceptores³⁰. El grupo del "Macular Photocoagulation Study (MPS)" ha publicado una guía indicando los pasos a seguir para que surjan los mínimos inconvenientes derivados de este tratamiento. Las principales complicaciones son la aparición de un escotoma irreversible y la elevada incidencia de recidiva de la actividad neovascular. Tras la aplicación de esta terapia los pacientes pueden padecer un dolor leve, para lo cual pueden tomar algún fármaco para el dolor.

En la actualidad, es posible tratar con láser lesiones clásicas bien delimitadas de localización extrafoveal. En el caso de lesiones yuxtafoveales, numerosos autores prefieren el empleo de antiangiogénicos por el riesgo de pérdida visual asociada a la recidiva tras el tratamiento con láser³¹.

La **terapia fotodinámica (TFD)** es un tratamiento que se ha utilizado para los tumores y sea introducido para esta patología. Su objetivo principal es evitar la disminución de la agudeza visual que indicaría una estabilización de la patología, sin embargo esto no siempre ocurre. La TFD sólo es efectiva mientras el proceso de neovascularización esté en marcha y no funcionará cuando haya finalizado la cicatrización.

Esta terapia es más eficaz en un subtipo de DMAE húmeda llamada "neovascularización coroidea subfoveal predominantemente clásica," en la cual el crecimiento de los vasos sanguíneos y filtración en la fovea, la porción pequeña en el centro de la mácula, están bien definidas. Sólo el 25 por ciento de DMAE húmeda pertenecen a este subtipo¹⁶.

El fundamento consiste en la inyección de Visudyne® (verteporfin) en el brazo, fármaco con características fotosensibles que se une a los neovasos formados y que al recibir la luz del láser se activa, permitiéndole destruir los vasos sanguíneos anormales y disminuyendo así la pérdida de visión. La temperatura de la retina no va a aumentar casi, ya que el láser utilizado no es de luz calorífica. La duración de la aplicación de este tratamiento es de 20 minutos y es relativamente indoloro. Se puede realizar en el consultorio de un médico y no destruye los vasos sanguíneos sanos.

Como este fármaco se activa con la luz, es conveniente que durante los cinco días después del tratamiento los pacientes que sean tratados con él, no expongan su piel u ojos a la luz directa del sol o a la luz interior brillante.

Determinados ensayos han demostrado que la TFD reducía el riesgo de pérdida visual moderada y severa en neovascularización predominantemente clásica y tenía un efecto beneficioso respecto al grupo control en neovascularización oculta, con progresión reciente y tamaño pequeño o agudeza visual inferior a 20/50³¹.

Existen estudios en la actualidad que combinan TFD con verteporfín e inyecciones intravítreas de triamcinolona, que parecen potenciar el efecto del verteporfín, particularmente cuando se utilizan como terapia de primera línea. Los resultados serían una mejora en la AV y una disminución de la extravasación de fluoresceína³².

La TFD ha sido desplazada por los fármacos antiantiogénicos en el tratamiento de primera línea, ya que la cantidad de pacientes con mejoría de su agudeza visual es bastante bajo.

Además de todos los tratamientos de los que hemos hablado para la DMAE exudativa, existe también la posibilidad de someter al paciente a **cirugía**, pero sólo se realiza en casos muy concretos. Existen dos tipos distintos de cirugía, un tipo que elimina la neovascularización y la sangre que se haya podido acumular debajo de la retina, y el otro tipo que se llama translocación macular que consiste en trasladar la fovea a una zona del epitelio retinal pigmentado alejado del área donde se encuentra la neovascularización³⁰.

En esta patología es fundamental, además de un buen tratamiento, realizar un correcto seguimiento de la evolución de la enfermedad para detectar de manera precoz los avances de la enfermedad y adecuar así el tratamiento para que siempre sea el más indicado según el tipo y estadio de cada paciente.

Dependiendo del tratamiento realizado y del tipo de DMAE, el seguimiento será diferente, aunque siempre implicará la realización de todas o algunas de las siguientes pruebas a juicio del médico: una medida de la agudeza visual en idénticas condiciones a lo largo del seguimiento, biomicroscopía de mácula con lentes de contacto o no contacto, angiografía fluoresceínica y tomografía de coherencia óptica. Esta última prueba nos aporta una información importantísima para la valoración de los pacientes.

Un punto muy importante es facilitar a los pacientes una rejilla de Amsler para la autoevaluación en casa. Es especialmente útil cuando hay buena visión en ambos ojos, ya que si comienza la aparición en un único ojo puede pasar desapercibido.

Cuando se trata del “primer ojo” del paciente, se debe advertir de la bilateralidad y simetría de la enfermedad, con una velocidad de progresión/crecimiento de 1/10 de diámetro de papila/año en el caso de la forma atrófica. En el caso de forma neovascular la tendencia a la bilateralización es de: 4% el primer año, 10% el segundo año, 17% el tercer año y alrededor del 25% a los 5 años²¹.

Se debe recomendar a los pacientes que en caso de que detecten una pérdida de visión central o la aparición de una mancha negra en el campo visual acudan en un período corto a su oftalmólogo acompañados de un informe con los datos de su agudeza visual como mínimo.

En los pacientes con DMAE exudativa, según las pruebas realizadas, se sigue una pauta de seguimiento distinta. Cuando se les realiza una fotocoagulación con láser térmico, pasados 15 días deberán acudir a revisión y se les realizará una angiografía fluoresceínica (AGF). Pasadas 4 o 6 semanas deberá repetirse de nuevo la revisión con AGF.

Cuando el procedimiento terapéutico haya sido la TFD con verteporfin, el intervalo recomendado es cada tres meses durante dos años, incluyendo también AGF.

Tras la inyección intravítrea de Macugen®, el seguimiento se establecerá cada 6 semanas. Cuando el producto empleado haya sido Lucentis®, controlaremos al paciente cada 4 semanas, al igual que cuando se haya empleado Avastin®. En estos casos, la información aportada por la OCT permitirá, en muchas ocasiones, evitar la realización de la AGF, a la que podremos recurrir ante casos de duda diagnóstica acerca de si existe o no actividad neovascular²¹.

En cualquier caso, será el criterio del oftalmólogo, según los datos obtenidos en la exploración del paciente, el que decidirá cuál o cuáles de las pruebas son necesarias y cuáles pueden obviarse en cada visita de control.

CONCLUSIONES

La DMAE es una patología que cada vez va a adquirir más peso en nuestra sociedad ya que, debido al aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados, es una de las principales causas de ceguera en adultos. Dado este incremento, es vital aumentar el estudio de las diferentes terapias para su tratamiento ya que va a tener, según avancen los años, un impacto cada vez mayor en la calidad de vida, pudiendo ser causa de numerosos casos de depresión y de incapacidad entre las personas que la padecen.

A pesar de la existencia de numerosos tratamientos, no existe ninguno que sea totalmente eficaz, por lo que la investigación de nuevas terapias o de las ya existentes será un factor muy importante para lograr la mejoría, tanto de la calidad de vida como de la disminución de la pérdida de agudeza visual en personas que la padecen.

Un punto clave en esta enfermedad se trata de una temprana detección y un correcto seguimiento de los pacientes. Para todo esto hay dos pilares básicos: el autoseguimiento de los pacientes y la rápida actuación de los médicos de atención primaria, oftalmólogos y ópticos. Para que el autoseguimiento sea eficaz, se debería mejorar e invertir en la educación de las personas de cierta edad que formen parte de los grupos de riesgo de esta enfermedad, dotándoles de medios como la rejilla Amsler y mejorando sus conocimientos para que la detección de cualquier problema sea lo antes posible y acudan a la mayor precocidad a su médico de atención primaria.

Además, se debería hacer mayor hincapié en los factores de prevención, como la toma de antioxidantes y ciertas vitaminas, y los factores externos no intrínsecos de los pacientes que pueden provocar un aumento de la incidencia de dicha enfermedad como el tabaco. Llevar un modo de vida saludable como realizar ejercicio, vigilar la tensión arterial, llevar una dieta sana y proteger los ojos de la potente luz solar o rayos UV son hábitos sencillos que pueden ayudar a las personas a disminuir las posibilidades de padecer dicha enfermedad, o al menos, de frenar un rápido avance.

Las personas que tengan un factor genético importante, es decir, que tengan familiares directos que padezcan o hayan padecido DMAE, deberían realizarse un seguimiento y una completa revisión de la vista regularmente.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹: Ángel García García M. Salinas Martínez E. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Guía clínica optométrica, a partir de estudios basados en la evidencia. Gaceta de optometría y óptica oftálmica. 2013. N° 487.
- ²: Maza de Alarcón M, Cedrún Sánchez J, Chamorro Gutiérrez E. El papel del óptico-optometrista en el manejo de la DMAE seca. Gaceta de optometría y óptica oftálmica 2013. N° 479.
- ³: DMAE I. Definición, tipos y video. Blog de salud visual. Abril 2013. [Acceso 28 noviembre 2014]. Disponible en: <http://www.cuidatuvista.com/dmae/>
- ⁴: Degeneración macular asociada a la edad. Instituto Comtal d'Oftalmología. [Acceso 28 noviembre 2014]. Disponible en: www.icoftalmologia.es/es/enfermedades-de-los-ojos/dmae
- ⁵: La Degeneración Macular Relacionada con la Edad, Lo que usted debe saber. National Eye Institute. [Acceso 28 noviembre 2014]. Disponible en: https://www.nei.nih.gov/health/espanol/amd_paciente
- ⁶: Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol. 1984 Nov; 102(11):1640-2.
- ⁷: Criterios de utilización de Bevacizumab y Ranibizumab en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; Octubre 2012. 14 p. (Criterios; nº4). Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142668339980&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FP TSA_pintarContenidoFinal&vest=1156329914024
- ⁸: Forcada Melero E. Guía MIR: Las claves de la preparación. Ediciones Díaz de Santos. 1 ed. 2009.
- ⁹: Epidemiología, etiopatogenia y factores de riesgo de la DMAE. L. Arias Barquet. La Medicina Hoy. JANO 7-13 FEBRERO 2003. VOL. LXIV N° 1.462 31
- ¹⁰: Gemma Marfany, M. ¿Por qué envejecemos? Ediciones Univers, Barcelona. 2013.
- ¹¹: Friedman DS, Katz J, Bressler NM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. Ophthalmology. 1999 Jun; 106(6):1049-55.
- ¹²: Kimura K1, Isashiki Y, Sonoda S, Kakiuchi-Matsumoto T, Ohba N. Genetic association of manganese superoxide dismutase with exudative age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2000 Dec; 130(6):769-73.

- ¹³: Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. JAMA. 1996 Oct 9; 276(14):1141-6.
- ¹⁴: Degeneración Macular Asociada a la Edad. El papel del óptico-optometrista. Manzanaro P. Congreso Internacional oftalmología, contactología y óptica oftálmica año 2010.
- ¹⁵: Diagnostico por OCT, un gran avance oftalmológico. Blog de Salud visual. Noviembre 2012. [Acceso 28 noviembre 2014]. Disponible en: <http://www.cuidatuvista.com/oct-retina-glaucoma-salud-visual/>
- ¹⁶: Tratamientos para la Degeneración Macular. BrightFocusTM Foundation. Una cura en la mente. Una cura a la vista. [Internet] 2013. Disponible en: <http://www.brightfocus.org/docs/fact-sheets-in-pdf-format/spanish-macular-degeneration-treatments-final.pdf>
- ¹⁷: Eficacia de la ozonoterapia en la degeneración macular seca asociada a la edad. Vivian Vera Vidal C, Vidal Cisneros A, Benítez Ramírez G, Heredia Saumell L, Tobías Suárez O. MEDISAN 2011; 15(6):798
- ¹⁸: Masgrau Bartis M. El oxígeno activado: información general. [Acceso 2 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.masgrau.net/?q=es/node/14>
- ¹⁹: Tratamientos. Trastornos oculares. DMAE. VISTA FELICES LAGO. [Acceso 4 diciembre 2014] Disponible en: http://www.vistafeliceslago.com/trastornos_oculares_dmae.php
- ²⁰: Ozono y antioxidantes en la degeneración macular (seca) relacionada con la edad. Chávez Pardo I, Tan González Rodríguez N; Avilez Carmenate E; Cardoso Guillén E.
- ²¹: Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Exudativa. Guías de Práctica Clínica de la SERV. Ruiz-Moreno J.M., Arias-Barquet L., Armadá-Maresca F., Boixadera-Espax A., García-Layana A., Gómez-Ulla-de-Irazazábal F et al. [Online] Enero 2009. Disponible en: https://www.serv.es/pdf/Guia_SERV_01.pdf
- ²²: Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) [internet]. Infosalus. [Acceso 4/12/2014]. Disponible en: <http://www.infosalus.com/patologia-degeneracion-macular-asociada-a-la-edad-%28dmae%29-80.html>
- ²³: Eylea. Brightfocus® Foundation. Octubre 2013. [Acceso 4 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.brightfocus.org/espanol/eylea.html>
- ²⁴: highlights of prescribing information. Initial U.S. Approval: 2011 [Acceso 4 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.regeneron.com/Eylea/eylea-fpi.pdf>.

- ²⁵: Tratamientos para la degeneración ocular. Macular degeneration research. [Acceso 4 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.brightfocus.org/docs/fact-sheets-in-pdf-format/spanish-macular-degeneration-treatments-final.pdf>
- ²⁶: Equipo de redacción de IQB. Monografías de Enfermedades. Clasificación Internacional de las degeneraciones DEGENERACION MACULAR [ICD-10: H35.5]. Octubre 2014. [Acceso 20 diciembre 2014]. Disponible en: http://www.iqb.es/monografia/diseases/e018_01.htm
- ²⁷: Macugen (pegaptanib sodium injection). Bausch + Lomb. United States. [Acceso 20 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.bausch.com/ecp/our-products/rx-pharmaceuticals/rx-pharmaceuticals/macugen-pegaptanib-sodium-injection#.VMOBLkeG9ik>
- ²⁸: Un nuevo tratamiento logra revertir la DMAE. Web consultas. Tu centro médico online. Junio 2013. [Acceso 20 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.webconsultas.com/salud-al-dia/degeneracion-macular/un-nuevo-tratamiento-logra-revertir-la-dmae-11616>
- ²⁹: Nueva Tecnología para el tratamiento de la DMAE. Bloss Group. Febrero 8, 2012. [Acceso 20 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.blossgroup.com/news/nueva-tecnologia-para-el-tratamiento-de-la-dmae/>
- ³⁰: Chavez Pardo I; González Varona D, Miranda Remedios D. Degeneración macular relacionada con la edad. AMC [online]. 2008, vol.12, n.2, pp. 0-0. issn 1025-0255.
- ³¹: Reche Frutos J. Evaluación de la eficacia y seguridad de una pauta flexible, guiada por tomografía de coherencia óptica (oct), de ranibizumab (lucentis®) en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (dmae) exudativa. [Internet]. Madrid 2012. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/17439/1/T34063.pdf>
- ³²: Eficacia, efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica. Impacto económico en la Comunidad de Madrid [Internet]. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) CE04/2004 Área de Investigación y Estudios Sanitarios; Noviembre 2014. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3DTerapia+Fotodin%C3%A1mica.pdf&blobwhere=1158607783851&blobheadervalue1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf>